

アルドステロン産生副腎皮質腺腫における(プロ)レニン受容体の発現の検討

著者	山本 肇
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博(保)第11号
URL	http://hdl.handle.net/10097/57987

氏 名	やまもと はじめ 山本 肇
学 位 の 種 類	博士 (保健学)
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 保健学専攻
学位論文題目	アルドステロン産生副腎皮質腺腫における(プロ)レニン受容体の発現の検討
論文審査委員	主査 教授 高橋 和広 教授 林 慎一 教授 進藤 千代彦

論 文 内 容 要 旨

(プロ)レニン受容体((P)RR:(pro)renin receptor)は、1 回膜貫通型ドメインをもつ 350 アミノ酸タンパクであり、レニンまたはプロレニンに対する特異的な受容体である。(P)RR は、レニン・アンギオテンシン系(RAS:renin-angiotensin system)活性化、及び RAS とは独立したレニン/プロレニンの結合による直接的な経路により細胞増殖刺激や細胞障害性因子の産生を行っていることが示唆されている。また、(P)RR は小胞内酸性化作用を担っている V-ATPase と接合し、細胞の生存に必要不可欠であることも明らかになっている。さらに、(P)RR 遺伝子過剰発現ラットにおいて血圧と血漿アルドステロン濃度が増加することが報告されている。以上から(P)RR とアルドステロン分泌の関与の可能性が示唆されるが、アルドステロン産生副腎皮質腺腫(APA:aldosterone-producing adrenocortical adenoma)における(P)RR 発現は明らかとなっていない。

今回の研究では、APA やその他の種々の副腎腫瘍における(P)RR の発現とその病態生理における役割を明らかにすることを目的とした。

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て、施行した。副腎腫瘍と診断され片側副腎摘出術により摘出された腫瘍部および非腫瘍部付随副腎を対象として、免疫組織化学、ウェスタンブロット分析、定量的 RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)により、(P)RR 発現を検討した。免疫組織化学とウェスタンブロット分析に用いた(P)RR に対する抗体は、合成ヒト(P)RR224-237 を抗原としてウサギに免疫することで作成したものを使用した。

免疫組織化学では、(P)RR は非腫瘍部付随副腎、APA を含む副腎皮質腫瘍組織において発現が認められた。非腫瘍部付随副腎では、副腎皮質・副腎髄質共に(P)RR が認められたが、特に副腎皮質球状帯や網状帯で染色強度が高かった。腫瘍組織では APA にて強い染色性が観察され、とりわけ緻密細胞を中心として陽性に染色されていた。コルチゾール産生副腎皮質腺腫、非機能性腺腫、副腎癌においても(P)RR は陽性に染色されたが、APA にて認められたよりもいずれも染色強度は低かった。他方、褐色細胞腫ではほとんど染色されなかった。ウェスタンブロット分析では、非腫瘍部付随副腎・腫瘍部それぞれにおいて(P)RR 蛋白のバンドが 35kDa の位置に認められた。ウェスタンブロット分析のバンドの強度を半定量化すると、APA の腫瘍組織の(P)RR 蛋白発現レベルは、非腫瘍部付随副腎と比較して約 1.8 倍の増加を認めた($p < 0.05$)。定量的 RT-PCR では、APA 腫瘍部における(P)RR mRNA レベルは、非腫瘍部付随副腎や他の副腎腫瘍組織と比較して、いずれも有意な増加を認めた($p < 0.005$)。

以上のことから、(P)RR は mRNA と蛋白共に非腫瘍部付随副腎・副腎皮質腫瘍において発現し

(書式 1 2)

ており，とりわけ APA 腫瘍部にて(P)RR が増加していることが明らかとなった．(P)RR は APA におけるアルドステロン過剰分泌や細胞増殖などの病態生理に関与している可能性が示唆された．

審査結果の要旨

博士論文題目.....アルドステロン産生副腎皮質腺腫における（プロ）レニン受容体の発現の検討.....

所属専攻・分野名.....保健学専攻.....内分泌応用医科学分野.....

氏名.....山本 肇.....

本論文は、アルドステロン産生副腎皮質腺腫をはじめとする副腎腫瘍において、レニンとその前駆体プロレニンに対する受容体として近年発見された（プロ）レニン受容体（(P)RR; (pro)renin receptor）の発現を検討した独創的な研究である。

(P)RR は、プロレニンとの結合により不活型プロレニンを活性化し、アンジオテンシンⅠの産生亢進に作用するとともに、プロレニンやレニンによる結合刺激により MAP キナーゼ (MAPK ; mitogen-activated protein kinase) 系を中心する細胞内情報伝達を惹起する。さらに、細胞内小器官の pH 調節に関与する V-ATPase との複合体形成、小胞内の pH 調節による Wnt/ β catenin 経路への関与等、多様な機能を有している。これまでに、腎臓など様々な臓器において (P)RR の発現が明らかにされ、糖尿病性腎症の新規治療法の標的として注目されてきたが、副腎腫瘍組織を対象とした検討はなされておらず、アルドステロン産生副腎皮質腺腫における発現の変化については不明であった。本論文は、免疫組織化学的手法、ウェスタンブロット法および分子生物学的手法によって、副腎腫瘍における (P)RR の発現および局在を明らかにした。特に、アルドステロン産生副腎皮質腺腫において、はじめて (P)RR の発現の亢進を証明した。

原発性アルドステロン症は、高血圧の成因の約 10% を占め、二次性高血圧の最大の原因疾患である。原発性アルドステロン症の大部分は、アルドステロン産生副腎皮質腺腫によって起こる。(P)RR はこれまで、高血圧や高血圧合併症の重要な原因因子であることが証明されてきたが、原発性アルドステロン症との関連は不明であった。本論文では、アルドステロン産生副腎皮質腺腫をはじめとする副腎腫瘍における (P)RR の発現をはじめて明らかにし、副腎腫瘍の増殖とホルモン分泌に関与する可能性を示唆した。副腎腫瘍の病態と関連した (P)RR の研究は、これまでほとんどなく、特に本論文は、原発性アルドステロン症の病態に (P)RR が関与している事実を世界に先がけて明らかにした独創的な研究と考えられる。

よって、本論文は博士（保健学）の学位論文として合格と認める。